

Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением яичка в детском возрасте

Т.Т. Валиев¹, А.М. Ковригина², И.Н. Серебрякова³,
А.С. Левашов¹, Е.В. Михайлова¹

РЕФЕРАТ

Childhood testicular diffuse large B-cell lymphoma

T.T. Valiev¹, A.M. Kovrigina², I.N. Serebryakova³,
A.S. Levashov¹, and E.V. Mikhaylova¹

ABSTRACT

Primary testicular non-Hodgkin lymphomas are a rare heterogeneous group of lymphoid tumors, therapy regimens for which are not well-established. In adults, testicular lymphomas (TL) are characterized by an aggressive clinical course, frequent relapses, CNS metastases, and a poor response to standard therapy. According to the literature, childhood TLs appear as case reports in a small number. This article describes testicular diffuse large B-cell TL in a 10-year old boy. Successful treatment and the role of intensive chemotherapy regimens are discussed in detail.

Keywords: testicular lymphoma, diagnosis, treatment, children.

¹ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow

² Hematology Research Center, RF Ministry of Health, Moscow

³ Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow

Контакты: timurvaliev@mail.ru

Принято в печать: 29 января 2013 г.

Неходжкинские лимфомы с первичным поражением яичка представляют собой редкую гетерогенную группу лимфоидных опухолей, программы терапии которых до конца не разработаны. У взрослых лимфомы яичка характеризуются агрессивным течением, частым рецидивированием, метастазированием в ЦНС и плохим ответом на стандартную терапию. В детском возрасте они, по литературным данным, представлены в виде единичных наблюдений. В статье приводится описание диффузной В-крупноклеточной лимфомы яичка у 10-летнего больного. Подробно обсуждается успешно проведенное лечение и роль программной интенсивной химиотерапии.

Ключевые слова:

лимфома яичка, диагностика, лечение, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные лимфомы яичка составляют 7–9 % всех опухолей данной локализации. Среди неходжкинских лимфом (НХЛ) они встречаются в 1–2 % случаев [1]. Медиана возраста заболевших мужчин составляет 56–60 лет [2]. Чаще наблюдается поражение одного яичка, хотя описаны случаи и двустороннего поражения. Лимфомы яичка среди всех первичных экстранадальных НХЛ считаются одними из наиболее прогностически неблагоприятных и характеризуются частым рецидивированием, распространением в контралатеральное яичко, а также поражением ЦНС [2, 3]. У взрослых наиболее часто диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Встречается также лимфома из клеток зоны мантии, лимфома Беркитта (ЛБ). Описаны случаи НК/Т-клеточной лимфомы с первичной локализацией в яичке

[4–6]. Редкость лимфомы яичка объясняет отсутствие единого подхода к лечению, а имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы. Результаты терапии по программе СНОР признаются неудовлетворительными. Частота полных ремиссий составляет около 77 %. Частота ранних и поздних рецидивов составляет 53 % [7]. Ряд исследователей предлагают проводить лечение с применением высоких доз метотрексата по схеме VERA-M (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин и метотрексат) с предварительной орхиэктомией и обязательной профилактикой поражения ЦНС [8]. Учитывая В-клеточный субстрат опухоли и экспрессию CD20 в программы терапии лимфом яичка включаются моноклональные анти-CD20 антитела (ритуксимаб). Однако такой подход существенно не улучшает результаты лечения [9, 10].

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

² ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва

³ НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

В детском возрасте лимфомы яичка еще более редки, чем у взрослых. Современные представления о них в детской онкогематологии складываются из отдельных клинических наблюдений [11]. Описаны случаи ЛБ, ДВКЛ и фолликулярной лимфомы (ФЛ) с изолированным первичным поражением яичка [12, 13]. ФЛ яичка в детском возрасте имеет свои особенности, отличающие ее от взрослого варианта. Так, клинически ФЛ яичка диагностируется на ранних стадиях, морфологически преобладает IIIA цитологический тип, а иммуногистохимически отсутствует экспрессия VCL2 и определяется белок VCL6 [14, 15]. Результаты лечения зависят от иммуноморфологического варианта лимфомы яичка. Если при ФЛ яичка можно получить удовлетворительные результаты уже после проведения орхиэктомии, то при ЛБ и ДВКЛ требуются интенсифицированные программы многокомпонентной противоопухолевой терапии [12, 16].

В отечественной литературе нет описаний лимфомы яичка у детей, что еще раз свидетельствует о редкости данной патологии. Среди более 300 больных НХЛ, наблюдавшихся в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, лимфома яичка была диагностирована у одного ребенка.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Больной И. 10 лет, в марте 2001 г. отметил увеличение левого яичка, появление болезненности. По месту жительства был установлен диагноз орхипидидимита слева и проведена хирургическая ревизия левого яичка. В ходе ревизии выявлен плотный, увеличенный в размере придаток яичка с белесоватыми включениями до 0,3 см в диаметре, не распространявшимися за пределы капсулы. Выполнена биопсия, по результатам которой с уверенностью высказаться о характере заболевания оказалось невозможным (в препарате преобладали единичные крупные клетки на фоне мелких лимфоидных). Для уточнения диагноза ребенок был направлен в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

При поступлении (апрель 2001 г.) в НИИ ДОГ общее состояние больного было средней тяжести, предъявлял жалобы на увеличение левого яичка. При осмотре обращали на себя внимание увеличение левого яичка до 4 см, болезненность при пальпации. Правое яичко — без изменений. Периферические лимфоузлы, печень и селезенка не увеличены.

По данным УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и средостения увеличенных лимфоузлов, свободной жидкости, патологических объемных образований не выявлено. Правое яичко размерами 1,8 × 0,9 × 1,0 см, мелкозернистое, однородное, без очаговых изменений. В оболочках определялось незначительное количество жидкости (толщина слоя до 0,3 см). Левое яичко увеличено до 3,4 × 1,9 × 2,5 см, большую часть его занимало образование полициклической формы с бугристыми контурами, неоднородно пониженной эхогенности размерами 2,8 × 1,5 × 2,0 см. В области нижнего полюса яичка на протяжении 0,6 см и медиальных отделов на протяжении 0,4 см прослеживалась нормальная тестикулярная ткань. В оболочках определялась жидкость (толщина слоя до 0,8 см) (рис. 1).

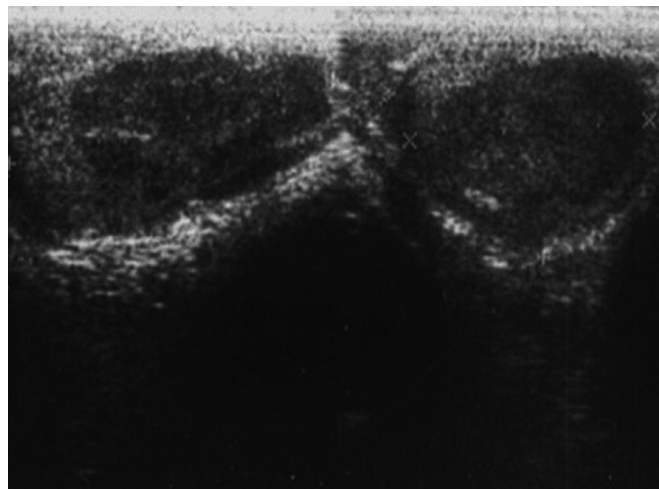


Рис. 1. Ультразвуковое исследование. Картина опухоли левого яичка больного И. Визуализируется образование полициклической формы с бугристыми контурами, неоднородно пониженной эхогенности размерами 2,8 × 1,5 × 2,0 см

При рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки патологических изменений в легких и увеличенных лимфоузлов в средостении не обнаружено. В общем анализе крови: лейкоциты — $6,5 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные — 54%, эозинофилы — 6%, базофилы — 1%, моноциты — 14%, лимфоциты — 24%), эритроциты — $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 103 г/л, СОЭ — 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови активность лактатдегидрогеназы 303 МЕ/л, остальные показатели в пределах нормальных значений.

При цитологическом исследовании пунктата костного мозга (миелограмма) данных за его опухолевое поражение не получено.

При пересмотре гистологических препаратов определена выраженная Т-клеточная реакция. Опухолевые клетки представлены единичными крупными элементами с округлыми ядрами, в которых четко визуализировались 2–3 ядрышка. Некоторые крупные клетки были двуядерными с умеренно выраженной базофильной цитоплазмой. На основании полученных данных высказано предположение о лимфоме, для определения варианта которой необходимо было иммунологическое исследование опухолевых клеток.

Учитывая отсутствие других зон поражения и необходимость получения дополнительного материала для определения варианта лимфомы, было решено провести оперативный этап лечения в объеме орхофуникулэктомии слева.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков левого яичка определялись лимфоидные клетки крупного и среднего размера, с округлыми ядрами и нежно-сетчатой структурой хроматина. В части ядер визуализировались 2–3 ядрышка. Базофильная цитоплазма опухолевых клеток выражена умеренно (рис. 2).

Гистологическая картина характеризовалась стиранием нормальной архитектоники ткани яичка за счет диффузной пролиферации лимфоидной опухоли. Опухолевые клетки среднего и крупного размера располагались в виде небольших скоплений. Отмечалась пролиферация сосудов типа посткапиллярных венул. Среди реактивного клеточного окружения преобладали мелкие лимфоидные

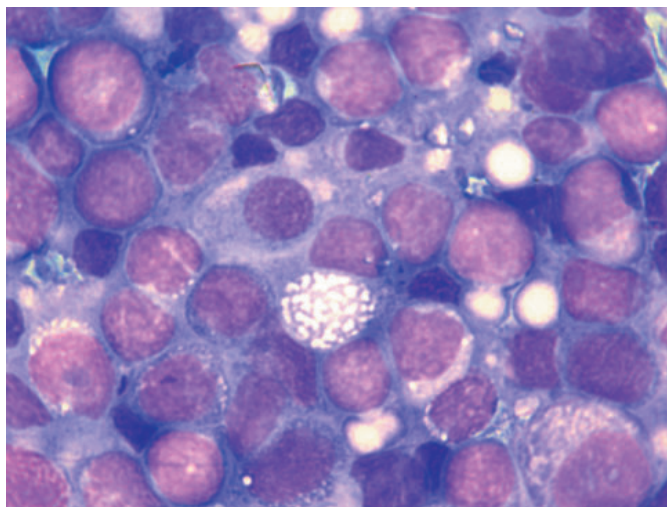


Рис. 2. Цитологический препарат (мазки-отпечатки опухолевой ткани левого яичка). Опухоль представлена крупными и средних размеров клетками лимфоидной природы, среди которых присутствуют мелкие зрелые лимфоидные элементы. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

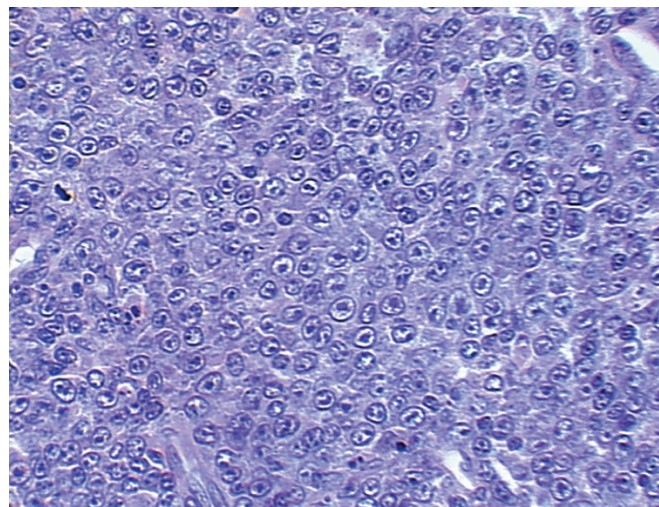


Рис. 3. Гистологический препарат. Диффузная В-крупноклеточная лимфома левого яичка. Опухоль представлена крупными лимфоидными клетками с округло-овальными ядрами, морфологией центробластов и значительным количеством опухолевых элементов с морфологией иммунобластов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

клетки с округло-овальными ядрами, гистиоциты, плазматические клетки (рис. 3).

Иммуногистохимическое исследование позволило выявить экспрессию клетками опухоли антигенов CD20, BCL2, PAX5, CD79a и CD45. Опухолевые клетки не экспрессировали маркеры CD30, TdT, BCL6 и CD3.

По данным радионуклидного исследования с ^{67}Ga , проведенного после оперативного вмешательства, определялось небольшое накопление радиофармпрепарата в зоне послеоперационного рубца.

Таким образом, на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных был установлен клинический диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома (богатый Т-клетками/гистиоцитами вариант) левого яичка, I стадия, I-я прогностическая группа риска (согласно критериям BFM). Состояние после радикального хирургического вмешательства — орхофуникулэктомии слева (май 2001 г.)

С мая по июнь 2001 г. ребенку была проведена полихимиотерапия по программе В-NHL-BFM95, 2 курса: блок А и блок В.

Программа лечения больного И. (по данным истории болезни)

Блок А (с 14.05.01 по 18.05.01 г.)

- Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь в 1–5-й день.
- Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день.
- Вепезид 100 мг/м^2 в/в в 4–5-й день.
- Метотрексат 1000 мг/м^2 в/в в 1-й день.
- Лейковорин 15 мг/м^2 в/в через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата.
- Цитарабин 150 мг/м^2 в/в каждые 12 ч в 4–5-й день.
- Ифосфамид 800 мг/м^2 в/в в 1–5-й день.
- Эндолюмбально: метотрексат 12 мг, цитарабин 30 мг, преднизолон 10 мг в 1-й день.

Блок В (с 04.06.01 по 08.06.01 г.)

- Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь в 1–5-й день.
- Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день.
- Доксорубин 25 мг/м^2 в/в в 4–5-й день.

- Метотрексат 1000 мг/м^2 в/в в 1-й день.
- Лейковорин 15 мг/м^2 в/в через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата.
- Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в в 1–5-й день.
- Эндолюмбально: метотрексат 12 мг, цитарабин 30 мг, преднизолон 10 мг в 1-й день.

В связи с I стадией и радикальностью хирургического лечения доза метотрексата составила 1000 мг/м^2 . В 1-й день каждого блока проводилась спинномозговая пункция с эндолюмбальным введением трех препаратов (метотрексат, цитарабин, преднизолон) в общепринятых дозах.

После окончания терапии, предусмотренной протоколом В-NHL-BFM95, ребенок находился под динамическим наблюдением (периодически выполнялось УЗИ, радиосцинтиграфия с ^{67}Ga). Очагов опухолевого роста обнаружено не было. С 2006 г. больной И. снят с учета; по данным на 01.01.13 г., первая полная ремиссия ДВКЛ с первичным поражением левого яичка сохраняется (срок наблюдения более 10 лет).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДВКЛ яичка — редкое заболевание с плохим прогнозом у взрослых больных. При использовании программы типа СНОР 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 36 % [7]. Обязательным этапом лечения первичных НХЛ яичка является выполнение орхиэктомии и профилактика поражения ЦНС [17]. Значительного увеличения продолжительности жизни больных при включении в программы терапии ритуксимаба не получено, поскольку последний не проникает через гематоэнцефалический барьер. В литературе высказывается предположение о том, что высокоинтенсивная химиотерапия, включающая использование метотрексата в высоких дозах, возможно, улучшит результаты лечения лимфом с первичным поражением яичка [7].

Только после установления иммуноморфологического варианта лимфомы яичка, стадии и прогностической группы риска можно начинать противоопухолевую те-

рапию. Программы химиотерапии НХЛ у детей относятся к высокоинтенсивным, многокомпонентным и предполагают введение метотрексата в высоких дозах, что наряду с интратекальным его введением одновременно с преднизолоном и цитарабином обеспечивает дополнительную профилактику поражения ЦНС. В представленном клиническом наблюдении получена длительная полная ремиссия, граничащая с выздоровлением больного после радикальной орхофуникулэктомии и проведения рискадаптированной терапии по программе В-ННЛ-ВФМ95 (два блока). Отсутствие в программе лечения больного И. ритуксимаба, на который возлагались надежды в терапии ДВКЛ яичка у взрослых больных, еще раз подтверждает положение о необходимости проведения базовой интенсивной химиотерапии для успешного лечения ДВКЛ яичка.

Таким образом, при сроке наблюдения в состоянии полной ремиссии в течение 10 лет можно говорить о выздоровлении больного с ДВКЛ яичка после орхофуникулэктомии и проведения лечения по протоколу В-ННЛ-ВФМ95. Дальнейшее описание редких клинических наблюдений НХЛ с первичным поражением яичка позволит более четко обозначить дифференциально-диагностические критерии и определить оптимальную тактику лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petrescu A., Dobrea C., Vasilica M. et al. Primary malignant lymphoma of the testis. Rom. J. Morphol. Embryol. 2005; 46(2): 83–6.
2. Kondo T., Wada H., Yata K. et al. Seven patients with stage I and II primary testicular lymphoma. Rinsho Ketsueki. 2002; 43(6): 473–6.
3. Darby S., Hancock B.W. Localised non-Hodgkin lymphoma of the testis: the Sheffield Lymphoma Group experience. Int. J. Oncol. 2005; 26(4): 1093–9.
4. Licci S., Morelli L., Covello R. Primary mantle cell lymphoma of the testis. Ann. Hematol. 2011; 90(4): 483–4.
5. Li D., Xie P., Mi C. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. Pathol. Res. Pract. 2010; 206(9): 611–5.
6. Chan J.T., Tsang W.Y., Lau W.H. et al. Aggressive T/NK cell lymphoma presenting as testicular tumour. Cancer 1996; 77: 1198–205.
7. Тумян Г.С., Ковригина А.М., Тимофеева О.Л. и др. Особенности клинического течения и прогноз больных неходжкинской лимфомой с первичной локализацией в яичке. Совр. онкол. 2006; 8(4): 22–6.
8. Saha P.K., Sakai H., Nomata K. et al. Malignant lymphoma of the testis presenting as primary testicular tumor. Hinyokika Kyo 1991; 37(9): 1061–4.
9. Feugier P., Virion J., Tilly H. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: influence of rituximab. Ann. Oncol. 2004; 15: 129–33.
10. Asensio A.J., Beses C., Palacin A. et al. Primary testicular lymphoma. A report of 3 cases. Med. Clin. (Barc.) 1994; 103(9): 339–41.
11. Takeuchi Y., Sawada Y., Yabuki D. et al. Testicular malignant lymphoma: a case report. Hinyokika Kyo 2003; 49(11): 675–8.
12. Heller K.N., Teruya-Feldstein J., La Quaglia M.P. et al. Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2004; 26(2): 104–7.
13. Koksai Y., Yalcin B., Uner A. et al. Primary testicular Burkitt lymphoma in a child. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005; 22(8): 705–9.
14. Bacon C.M., Ye H., Diss T.C. et al. Primary follicular lymphoma of the testis and epididymis in adults. Am. J. Surg. Pathol. 2007; 31(7): 1050–8.
15. Finn L.S., Viswanatha D.S., Belasco J.B. et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. Cancer 1999; 85(7): 1626–35.
16. Shahab N., Doll D.C. Testicular lymphoma. Semin. Oncol. 1999; 26(3): 259–69.
17. Bavai D.P., Roger A.J., Arino B.A. et al. Primary testicular lymphoma. Report of two cases and bibliographic review. Arch. Esp. Urol. 2008; 61(4): 527–31.